




İlaç Taşıyıcı Nanosistemler

Drug Delivery Nanosystems

Zülfü Tüylek¹ 

¹İnönü Üniversitesi Elektronik ve Otomasyon Bölümü, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Developments in nanotechnology, when combined with known technology, bring out many advantages and innovations. Nanocarrier are perhaps one of the most eye-catching of these innovations. There is a need for the use of an effective and suitable carrier system for efficient entry into the cell. The most suitable material to perform this process is nanoparticles. The ability of nanoparticles to pass easily through the cell membrane has benefited many alternative methods as carriers of biomolecules such as DNA or RNA oligonucleotides. Calcium phosphates can be used as nanocarrier when compared to other nanoparticles because of their high biodegradability in biological systems and their advantages such as biocompatibility, easy preparation, and high chemical affinities for DNA and RNA. In this way, controlled release of the active substance can be achieved. Thus, targeting of active ingredients to a specific site of the body can be achieved as well as the solubility and bioavailability of the active ingredients can be increased. Nowadays, as one of these solutions, nanostructures it seems to have an important place. Nanocarriers are promising in terms of improving therapeutic efficacy and safety. Nanocarrier of use in the treatment of diseases, treatment of drug effectiveness and utilization of effective alternative method to reduce toxicity in normal tissues seems to have the potential.

Keywords: Nanodevices, nanosystem, nanocarrier, targeting, active substance.

ÖZET

Nanoteknoloji alanındaki gelişmeler, bilinen teknolojilerle birleştiğinde birçok avantaj ve yenilik ortaya çıkmaktadır. Nanotaşıyıcılar, belki de bu yeniliklerin en göz alıcılarından biridir. Hücre içine etkin şekilde giriş için etkili ve uygun bir taşıyıcı sistemin kullanılmasına ihtiyaç vardır. Bu işlemi gerçekleştirmek için en uygun materyal nanopartiküllerdir. Nanopartiküllerin hücre zarından kolay geçebilme yeteneği, DNA veya RNA oligonükleotitleri gibi biyomoleküllerin taşıyıcıları olarak birçok alternatif yönteme fayda sağlamaktadır. Kalsiyum fosfatlar, biyolojik sistemlerde yüksek biyobozunurlukları ve biyoyumumlulukları, kolay hazırlanabilmeleri, DNA ve RNA için yüksek kimyasal afiniteleri gibi avantajları nedeniyle nanotaşıyıcılar olarak kullanılabilirler. Bu şekilde, etkin maddenin kontrollü salımı sağlanabilir. Böylece etkin maddelerin spesifik bir bölgeye hedeflendirilmesi sağlanabilir, etkin maddelerin çözünürlüğü, biyoyararlanımı artırılabilir.

Günümüzde, bu çözümlerden birisi olarak nanotaşıyıcılar önemli bir yere sahip gibi görünmektedir. Nanotaşıyıcılar, terapötik etkinliğin ve güvenliğin geliştirilmesi bakımından ümit vericidir. Hastalıkların tedavisinde nanotaşıyıcı kullanımının, ilaç etkinliğinin iyileştirilmesi ve normal dokulardaki toksisitesinin azaltılması için etkili bir alternatif yöntemin kullanılması potansiyeline sahip olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nanocihaz, nanosistem, nanotaşıyıcı, hedefleme, etkin madde.

Giriş

Canlılardaki sağlıklı hücreler, kontrollü bir şekilde bölünebilme yeteneğine sahiptir. Bu özellik sayesinde, ölen hücrelerin yerini yenileri almaktadır. Bölünebilme sayesinde yaralanan dokuların onarılmaları mümkün olmaktadır. Sorunsuz işleyen bu sistemler, herhangi bir hastalığın etkisi altında kaldığında bozulabilmektedir. Hastalık sonucu organ, doku ve hücrelerde onarıma ihtiyacı oluşmaktadır. Bu durumda çoğunlukla kimyasal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Kimyasal tedavi yöntemi kullanılması sonucu sağlıklı hücreler de kimyasal etkiye maruz kalmaktadırlar. Bunun önüne geçmek için günümüzde nanotaşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu yapılar sayesinde sağlıklı organ ve hücrelerinin zarar görmesi önlenmekte ve hücrelerindeki ilaç



konsantrasyonunda artış sağlanmaktadır. Günümüzde kullanılan nanotaşıyıcılar, bir takım teşhis ve tanı sistemler sayesinde hastalıkların olabildiğince kısa zamanda fark edilebilmesini imkân tanımaktadır. Ancak nanosistemlerin uygulanması sırasında, hastaya enfeksiyon bulaşma riski bulunmaktadır. Ayrıca hasta iğne ile yapılan işlem biçiminden dolayı rahatsızlık duyabilir. Bu sistemlerde, hastalık belli bir düzeye ulaşmadan doğru semptomlar elde edilemez. Bu nedenle son yıllarda dikkat çeken nanoteknoloji ve nanotıp alanındaki gelişmeler ön plana çıkmaktadır. Araştırmalar sayesinde birçok sağlık alanında erken dönem teşhis ve tedavide ilerlemeler kaydedilmiş böylece yeni ufukların açılması sağlanmıştır. Nanotıp alanındaki çalışmaların önemli bir bölümü erken teşhise imkân sağlayan, yüksek hassasiyete ve dokuya hedeflenebilen özellikte nanomateryaller geliştirmektedir. Nanotıp, patolojik süreçlerin erken saptanması, önlem alınması ve hedefe yönelik tedavilerde kullanılması, organik ya da sentezlenmiş nano büyüklükteki materyallerin, fiziksel, kimyasal, elektrikselsel, optik ve biyolojik özelliklerinden yararlanılması şeklinde tanımlanır¹.

Nanoteknolojinin tıp ve eczacılık alanında kullanımı ilaç üretimi, teşhis ve tedavide yeni alternatif yaklaşımlara neden olmaktadır. Eczacılık alanında katı lipit nanopartiküller, lipozomlar, karbon nanotüpler, nanoemülsiyonlar gibi nanotaşıyıcı sistemler bunlardan sadece bir kaçıdır. Nanotaşıyıcı sistemlerin hedefine tam olarak ulaşmasını sağlamak için pasif ve aktif hedeflendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan dendrimerlerde çok fazla zincir uçları bulunduğundan yüksek çözünme ve karışılabilirlik özelliğine sahiptir. Zincir uçları arttıkça aktiflik oranı da artmaktadır. Dendrimer çözünürlüğü yüzeydeki gruplarla doğrudan ilişkilidir. Hidrofilik gruplarla biten dendrimerler polar çözücülerde iyi çözünürken, hidrofobik gruplarla biten dendrimerler nonpolar çözücülerde daha iyi çözünmektedir².

Bu çalışmada, nanotıp uygulamaları ve bu uygulamalarda kullanılan nanosistemler üzerinde durulmaktadır. Klinik uygulamalara yansıyan nanoteknolojik gelişmeler ve gelişmelere bağlı olarak ortaya çıkan uygulamalar ele alınacaktır. Nanotıp alanında teşhis ve tedavi amaçlı kullanılan nanocihaz sistemleri üzerinde durulacaktır.

Nanotaşıyıcı Sistemler

Nanomalzemelerin teşhis ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaya başlanmasıyla nanoelektronik biyosensörler ve bireysel tıp uygulamalarına imkân sağlayan moleküler nanoteknoloji alanı ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak nanoteknoloji, tıp alanındaki uygulamalar arasında yerini almıştır. Yapılan araştırmalar sayesinde damar içerisinde rahatça dolaşım imkânına sahip küçük boyutlu, biyobozunur ve toksisiteyi düşük olan sistemler geliştirilmiştir. Bu özelliklere sahip olan yapılar günümüzde nanotaşıyıcı olarak adlandırılmaktadır. Nanotaşıyıcılar, yapılan tıbbi araştırma-geliştirme faaliyetleri sayesinde birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde nanotıp olarak adlandırılan bu çalışmalar erken teşhis sağlayan, yüksek hassasiyetli ve dokuya hedeflenebilen özelliklere sahip nanoparçacıkların geliştirilmesine imkân sağlamıştır. Nanoparçacık yapılar, istenilen yüzey modifikasyonların uygulanması sayesinde doku içerisinde robot ve yapay zeka teknolojisi kullanıldığında biyotaklit özellik gösterme imkanına kavuşmaktadır. Böylece nanotaşıyıcıların yalnızca belirli bir bölgeye değil, belirli bir damar ya da çevreye hedeflendirilmeleri sağlanmış olmaktadır³. Nanotıp uygulamalarında kullanılan nanotaşıyıcılar biyolojik yönden güvenilir olmak zorundadır. Başka bir deyişle biyolojik uyumluluk özelliği gösterebilmelidir. Bunun için yapılan testlerin ISO 10993-5 no'lu uluslararası standartlara uygun şekilde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Yapılan ar-ge çalışmalarında bu uluslararası standart göz önünde bulundurulmak zorundadır.

Nanoteknolojinin sahip olduğu üstünlüklerden birisi sağlıklı doku ile hastalıklı dokuyu birbirinden ayırt edebilme özelliğine sahip olmasıdır. Nanoteknoloji, bu sistemlerin geliştirilmesi ile ilgili önemli bir potansiyele sahiptir. Nanoteknoloji, sağlık alanında uygulandığında tanı ve tedavide nanoölçekte tasarlanmış parçacıklardan yararlanır. Biz burada sadece tedavi amacıyla çalışılmakta olan nanotaşıyıcılara değineceğiz.

Nanotaşıyıcıların ilaç salım sistemlerinde uygulanması sonucu çok sayıda avantaj sağlanmaktadır. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların salımın da, ilaçların toksik etkisini azaltmak ve çoklu ilaç dirençliliğinin önüne geçmek en önemli avantajlardır. Bu amaçla geliştirilen lipid, polimer ve inorganik temelli olmak üzere farklı nanotaşıyıcı sistemler imal edilmektedir. Günümüzde polimerik nanopartiküller, polimerik miseller, polimerik konjugatlar, dendrimerler, polimerzomlar, lipozomlar, karbon nanotüpler, altın

nanopartiküller en yaygın araştırmaların yapıldığı nanotaşıyıcı tipleridir. Bu araştırmalarda dallanmış polimerler çalışmaları karşımıza çıkmaktadır. Dallanmış polimerler, AB_n $n \geq 2$ monomerlerinin rastgele polimerizasyonu sayesinde genellikle bir-kap reaksiyonu kullanılarak elde edilmektedir. Aşırı dallanmış polimerlerin sentezlenmesi çok daha kolay olduğundan dendritik polimerlerin yerine kullanılmaktadır. Ancak bu polimerler, polidispers yapıya sahiptirler. Bu nedenle, fizikokimyasal özellikleri tam olarak teşhis edilememektedir. Doğrusal polimerler ile dendrimerler arasında yer aldığı görülmektedir⁴.

Günümüzde nanotaşıyıcılar ile etkin maddeler üzerine birçok araştırmalar yapılmaktadır. Nanotaşıyıcıların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılması için iki farklı mekanizma geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi, etkin maddenin elektrostatik, hidrofobik veya hidrojen bağları ile nanotaşıyıcı içerisine kapatılarak salıverilmesi diğeri ise kovalent veya elektrostatik etkileşim ile etkin maddenin nanotaşıyıcı yüzeyine konjugasyonudur. İlaç taşıyıcı sistemlerin, etkin maddenin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak, etkin maddenin salınım miktarını değiştirmek ve etkin maddeyi hedeflendirmek gibi önemli görevleri bulunmaktadır⁵. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ışığında kanser ilacı yüklenmiş nanotaşıyıcıların kullanımına rastlanmaktadır. Nanotaşıyıcıların hedeflenmesi sayesinde daha yüksek seçicilikte tedavi alternatiflerinin ortaya çıktığı görülmektedir. Kanserde hedefleme için tümöre etkin şekilde ulaşmak gerekmektedir. Nanotaşıyıcı tasarlanırken tümör biyolojisinin dikkate alınması esastır. Bu tümöre ulaşmak adına çok önemli bir basamaktır. İlaç taşıyıcı sistemler olarak nanotaşıyıcıların oftalmik ilaçlarda kullanılmasının en önemli nedenlerinde birisidir. Tablo 1'de oftalmik ilaç kullanım avantajları verilmektedir.

Tablo 1. Nanotaşıyıcıların oftalmik ilaç kullanımındaki avantajları⁶

Nanotaşıyıcıların ilaç kullanımındaki avantajları
- İlaçların kontrollü bir şekilde uygulanmasını sağlamak
- İlaç parçalanmasının en alt düzeye indirmek
- İstenmeyen zararlı yan etkileri önlemek
- İlaç biyoyararlanımını arttırmak
- Hedeflenen alanda ilaç birikimini arttırmak
- İlaç geçirgenliğini arttırmak

Nanotaşıyıcılar hazırlanırken, hastalıklı bölgedeki damarsal yapıda görülen farklılıklar ve hastalıklı hücrelerin yüzey reseptörlerindeki (uyanları sinir iletisine dönüştüren) değişiklikler göz önünde bulundurulur. Bu parametreler sayesinde pasif ve aktif hedefleme olarak adlandırılan yaklaşımlar ortaya çıkmıştır.

Pasif hedeflendirmede, pasif faktörler ve/veya doğal fizyolojik işlemler yardımıyla partiküllerin hedeflenen bölgelere iletilmesi sağlanmaktadır. İlaç salımı partiküllerin boyutlarına bağlı olarak kontrol edilebilir. Küçük partikül yapıdaki ilaç molekülleri yüzeye yakın olduklarında salınım hızlı olmaktadır. Büyük partiküllerde çekirdek daha fazla ilaç molekülünü yapılarında tuttuğundan salınım yavaş gerçekleşir. İlaç taşımada başarıyı arttırmak için hidrofilik polimerlerle kaplanırlar. Nanokürede etkin madde salımı matriks difüzyon ya da matriks erozyon sayesinde gerçekleşir. Nanopartiküller polimer kaplı ise salım difüzyon ile kontrol edilir⁷.

Aktif hedeflendirmede, spesifik hücre, doku ya da organların yönlendirilmesi ve etkin madde yapısında değişik modifikasyonlar yapılması sonucu gerçekleşir. Hedef bölgenin özelliğine göre aktif hedeflendirme yapılır. Kimyasal ve fiziksel büyüklüklerin hücrelere özel olarak hedeflendirilmesi nanopartiküllerin hedeflendirilmesine bağlı olarak gerçekleşir. Ligantların aşırı yoğun olmasının hücre bağlanmasına zararlı etkileri olabilir. Küresel nanopartiküllerde yüksek kavışma gösterdiğinden ligant yapılarda problem oluşabilir. Nanopartiküllerin yüzey hidrofobitesisi hücrelerle etkileşimi etkilemektedir. Mümkün olan minimum kaplama, dolaşım süresi ve hastalıklı bölgede dağılımı maksimum düzeye çıkmaktadır. Yüzey reseptörlere hedeflendirme yapıldığında nanotaşıyıcıların hücreden alımı artar ve hastalıklı hücre hedeflenerek yok edilir. Ligant aracılı hedeflendirme ve stimülasyon ile aktivasyona bağlı hedeflendirme (internal stimülasyon, pH aracılı hedeflendirme, enzim aracılı hedeflendirme) gerçekleşir⁸.

Nanotaşıyıcıların nano boyutlarda olması, hastalıklı bölgede fiziksel olarak birikmesine imkan sağlamaktadır. Ayrıca doğrudan hedefleme esnasında moleküler hedeflerin dahil edildiği bazı hedefleyici ajanlar nanotaşıyıcılara bağlandığında tümör öldürücü moleküllerin hedef bölgeye seçimli bir şekilde yüksek miktarda ulaşması sağlanmaktadır. Bu nedenle son yıllarda ligand aracılı hedeflendirme yöntemleri büyük önem kazanmıştır. Dendrimerler eşsiz yüzey özelliklerinden dolayı bu amaçla kullanılmaktadır. Burada, folikasit kullanarak folikasit reseptörlerine hedeflendirme sağlanmaktadır. Aminle (amonyak) sonlanan G5 PAMAM dendrimerleri kullanılmaktadır. Amonyakla sonlanan dendrimerleri, negatif yüklü hücre membranına afinite gösterdikleri in vitro ve in vivo olarak kanıtlanmıştır⁹.

Nanotaşıyıcılar, özel tasarlanmış reseptörlere (almaç hücreler) bağlanarak hücre içerisine girdiğinde genellikle endozomlar tarafından kuşatılırlar. Endozomlar, endositoza uğrayan etken maddeleri lizozoma gitmeden depolarlar. Böylece canlı hücrenin ilaç karşısındaki direnç mekanizması (savunma mekanizması) by-pass edilmiş olunur. İlaçların taşınmasında, nanotaşıyıcı sistemlerin birçok avantajının bulunmasına rağmen, hala çözüme kavuşturulamamış sorunlarda mevcuttur. Taşıyıcı nanopartiküller farklı tiplerde bulunabilirler. Farklı tipte taşıyıcı nanopartiküllerin bazı özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Taşıyıcı nanopartiküllerin özellikleri¹⁰

Taşıyıcı nanopartiküllerin özellikleri
- Benzen halkalarından oluşan silindirik tüpler halindedirler
- Genellikle protein kafesi şeklinde oluşan virüs temelli nanopartiküllerdir
- Lipozomlardır ve yapıları iki yağ katmanından oluşmaktadır
- Polimerik nanopartiküllerdir ve ilaç nanokapsül içerisine hapsedilir
- Polimerik misellerdir ve hidrofobik kabuk alanı hidrofobik ilaçlar için depo görevi görür.
- Sentetik polimerik makromoleküllerdir ve yapısında dallanmış monomerler bulunur

Moleküler hedefe yönelik yaklaşımlar sayesinde antikor, aptamer, protein, peptid, şeker ya da küçük moleküllü ligantlar nanotaşıyıcı yüzeyine uygun kimyasal yöntemler kullanılarak bağlanır. Endositoz sayesinde nanotaşıyıcıların sağlıklı hücrelere zarar vermeden hücre içerisine girmesi sağlanır. Ligantların nanotaşıyıcı yüzeyine bağlanabilmesi için kovalent ve kovalent olmayan konjugasyon yöntemleri kullanılır. Ligant ve nanotaşıyıcı arasında kovalent bağlanma sayesinde hedeflenmiş taşıyıcılar elde edilir. Ligantlar sayesinde hastalıklı hücreye besin ve oksijen desteği sağlanır. Bağlanma tamamen fiziksel bir araya gelme yoluyla gerçekleşir¹¹. Nanotaşıyıcılarda kullanılan bazı ligantlar Tablo 3' de verilmiştir.

Tablo 3. Nanotaşıyıcı sistemlerde kullanılan bazı ligantlar¹²

Nanotaşıyıcılarda kullanılan bazı ligantlar
- Albumin
- Aptamer
- Biotin (Vitamin H)
- Folat / Folik asit
- Hyaluronik asit
- Monoklonal antikor (mAb)
- Transferrin

İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Nanotaşıyıcılar

Klasik ilaç uygulamalarında sık ve tekrarlanan dozda kullanımlar söz konusudur. Burada hastalıklı bölgeye veya belirlenen bir hücre, doku ya da organa salımı gerçekleşen etkin maddenin yoğunlaşması için kullanılan doz miktarı önemlidir. Doz oranının yeter miktarda altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması esnasında istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Günümüzde bu beklenmedik durumları ortadan kaldırmak için etkin maddenin dozunu azaltan, dozlama aralığını uzatan, yan ve toksik etkilerden arındıran, etkin maddeyi hedef bölgeye ulaştıran ilaç taşıma nanosistemler kullanılmaktadır. Nanotaşıyıcıların çok dallanmış yapıları ve yüzeyinde bulunan birçok fonksiyonel grup sayesinde, etkin maddelerin ve çeşitli moleküllerin aynı anda konjugasyonu ile dendrimere eklenmesi sağlanmaktadır. Böylece etkin maddelerin spesifik bir bölgeye hedeflendirilmesi gerçekleştirilir. Ayrıca etkin maddelerin çözünürlüğü ve biyoyararlanımı artırılabilir. Nanotaşıyıcılar ölçülemeyecek kadar yavaş ve küçük miktarlarda etkin madde salımı gerçekleştirdiğinden sıkışık bir kabuk yapısına sahiptir¹³. Nanopartiküllerin sahip olduğu bazı üstün özellikler bulunmaktadır. Elektronik yapısının boyut bağımlılığı, kuantum boyut etkileri, yüzey atomlarının benzersiz karakterleri ve yüksek yüzey/hacim oranı bu öne çıkan özellikler arasında sayılmaktadır. Günümüzde birçok alanda kullanılan nanoboyuttaki moleküller, nanotaşıyıcılar olarak ilaç taşıma sisteminde kullanılmaktadır. İlaç taşıma sistemleri miseller, dendrimerler, lipozomlar, nanopartiküller ve karbon nanotüpler olarak çeşitli sınıflara ayrılmaktadır¹⁴. Bu sistemler sayesinde kanda bulunan etkin madde konsantrasyonu istenilen terapötik düzeyde uzun süre sabit tutulur ve vücut içindeki etkin maddenin eliminasyonu azaltılır. Böylece etkin madde kullanımı gerçekleştirilmiş olunur. Bunun sonucu olarak ilaçtan elde edilecek olan fayda artar. Ancak yaygın uygulama şekillerinin başında gelen ilaçların oral kullanımı ile bunu sağlamak zordur. Çözünürlüğü düşük olan etkin maddeleri çözünür hale getirmek ya da biyoyararlanımını artırmak mümkün olmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler arasında nanopartiküller, nanolipozomlar, nanojeller, nanoemülsiyonlar, nanosüspansiyonlar, niozomlar, dentrimerler, fulleren, karbon nanotüpler, polimerik miseller ve katı lipid nanopartiküller sayılmaktadır.

Miseller, amfifilik kopolimerlerin kendiliğinden bir araya gelmesi sonucu oluşmaktadır. Bu işlemleri miseller yardımıyla gerçekleştirmek mümkündür. Dağıtıcı bir ortamda dağılmış kolloidal ilaç moleküllerin gevşek bağlı bir şekilde kümelenmesi işlemine dayanır. Büyük miktarlarda, kolayca ve tekrarlanabilir bir şekilde misel üretilmesi mümkündür. Misellere özel tasarlanmış ligandlar bağlandığında hedeflendirme yapılabilir. İçindeki etkin maddeyi biyolojik ortamda inaktivasyondan koruyabilirler. Hastalıklı bölge içerisinde, etkin maddenin toplanmasını sağlamaya yetecek kadar süre vücutta kalabilirler. Nanometre boyutlarında büyüklüğe sahip olmaları, zayıf damarlanmanın olduğu bölgelerde birikmelerine imkân sağlamaktadır. Kabuğa hidrofilik, çekirdeğe hidrofobik etkin maddeler yüklenebilir¹⁵.

Miseller küçük boyutlu olmalarına rağmen yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahiptirler. Küresel bir çekirdek ve dış kabuktan oluşur. Kabuğa hidrofilik, çekirdeğe hidrofobik etkin maddeler yüklenir. Hidrofilik kabuk fiziksel bariyer görevi görmektedir. Yüzey modifikasyonları ve uzun süre sirküler sistemde kalabilmeleri nedeniyle oldukça önemli bir ilaç taşıyıcı sistemlerdir¹⁶.

Monomerlerin birbirini tekrarlayan basamaklar şeklinde merkezden yüzeye doğru büyütülmesi sayesinde dendrimerler sentezlenir. Etkin madde yükleme kapasiteleri yüksek, kolay sentezlenebilen, stabil, fonksiyonelleştirilebilir, boyutları kontrol edilebilir ve aktif hedeflendirmede etkin makromoleküller yapılarıdır. Esnek bağlarla yapılmış dendritik yapılar incelendiğinde merkezde maksimum yoğunluk sergilendiği, periferde doğru ise yoğunluğun azaldığı görülmektedir. Apolar çekirdek ve polar kabuktan oluşan dendrimer tek moleküllü misel olarak adlandırılır. Dendrimer, bir çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri ve fonksiyonel grup olarak da adlandırılan yüzey gruplarından oluşmaktadır. Genel olarak polimerle aynı olan kimyasal maddelerdir. Polimerler gibi tekrar eden yapılardan (monomerler) oluşur, ancak organik sentez metotlarıyla sentezlenirler. Yapısı tam olarak kontrol edilebilir. Dendrimerik polimerler veya dendrimerler, iyi tanımlanmış ilaç taşıyıcı sistemler için oldukça yararlı nano yapıya sahiptirler. Eş yüzey grupları, mükemmel kapsülleme yeteneği ve büyük oranda kontrol edilebilen kimyaları nedeniyle ilaç taşıyıcı sistem uygulamalarında tercih edilmektedir¹⁷.

Lipozomlar, fosfolipid temelli nanoveziküller yapıya sahiptirler. İç kısmında ve tabakalar arasında sulu faz bulunduran yapılardır. Eş merkezli lipid tabakaların küresel yapı oluşturması sayesinde lipozomlar oluşmaktadır. Çift lipit tabakasından yapay olarak ya da biyolojik zarlar kullanılarak oluşturulan küresel yapılardır. Hücre zarı ile aynı malzemedan yapılmış küçük bir kesecikten oluşur. Bu kesecikler ilaçlarla doldurularak hastalıkların yok edilmesinde kullanılmaktadır. İçerisinde bir ya da daha fazla sıvı madde barındırma özelliği bulunduğu potansiyel olarak ilaç taşıma sistemlerinde kullanılmaktadır. Lipozomlar ile hidrofilik ve/veya lipofilik ilaçların paketlenmesi işlemleri daha sağlıklı gerçekleştirilir. Biyolojik olarak parçalanabilen, biyoyumlu ve immunolojik etki gösteren özellikler içermesinden dolayı çok yönlü ilaç taşıma sistemleri olarak kullanılırlar¹⁸. Superfect-DNA kompleks uygulamaları lipozomlara göre daha stabildir. Genetik materyallerin daha iyi bir şekilde çekirdeğe transfer edilmesi imkânına sahiptirler.

Katı lipid nanopartiküller lipid temelli nanoyapılardır. Vücut ve oda sıcaklığında katı olan matrizen oluşurlar. Lipozom ve polimerik nanopartiküllere alternatif olarak geliştirilmiştir. Katı lipid nanopartiküller güvenli ve etkili şekilde gen ve ilaç türevi taşıyabilen nanotaşıyıcı sistemlerdir. Boyutları 50-1000 nm arasında değişmektedir. Diğer taşıyıcı sistemlere göre; lipofilik ve hidrofilik ilaçların yapısına kolaylıkla katılabilme, gelişmiş fiziki stabiliteye sahip olma, kontrollü ilaç ve gen serbestlenmesini sağlama, biyolojik uyumluluk, bölgeye özel ilaç etkinliği, enkapsüle ettikleri etken maddeleri dış etkilerden ve kimyasal degradasyondan koruma gibi birçok avantajları bulunmaktadır. Etken madde salımının kontrol edilmesi ve hedeflendirilme en büyük avantajlardır. Sahip olduğu bu avantajlardan dolayı önemli bir nanotaşıyıcı olarak kullanılmaktadır¹⁹.

Karbon nanotüpler, karbon atomlarının farklı bir moleküler formu olmaktadır. Karbon tabakalarının yuvarlanması sonucu oluşan silindirik yapılardır. Tüp biçiminde, iyi düzenlenmiş ve düz bir karbon ağı şeklinde ifade edilmektedir. Kimyasal modifikasyonlara elverişli bir yapıya sahiptirler. Bu nedenle elektronik, biosensör tasarımı, ilaç geliştirme ve biyomolekül taşıyıcısı gibi birçok alanda nanomateryal olarak tercih edilirler²⁰. DNA ve protein sensörler yardımıyla antijen tayininde, antikör cevabını artırmada kullanılırlar. Karbon nanotüpler, fizikokimyasal özelliklere, içi boş tüpsü yapılara ve eksensel simetriye sahip yapılardır. Kimyasal ve mekanik olarak sabittir ve sitotoksik değildir. Nanotüplerin çapları 2-100 nm boyutları ise 5-550 nm büyüklüğündedir. Ayrıca yüzey alanlarının geniş olması, istenen fonksiyonel grupları içerisine ya da yüzeyine bağlaması ve direkt hedef hücreye bırakabilmesi gibi özelliklere sahiptir. Tüm bu özellikler karbon nanotüplerin, ilaç taşıyıcı sistemlerde etkili bir şekilde kullanılmasına neden olmaktadır²¹.

Nanojeller, polimerik yapıya sahip özel polianyon ile katyonik polimerlerin bağlanması ya da polimerlerin çapraz bağlanması sayesinde şişme özelliği kazanan ağı yapıdaki sistemlerdir. İlaç yükleme kapasiteleri yüksek ve stabiliteleri çok iyidir. En önemli özelliği şişme özelliğinin bulunmasıdır. İyonik güç, pH ve sıcaklık gibi değerler şişme özelliğini değiştirmektedir. Nanojel ilaç taşıyıcı sistemler, çevresel etkiler karşısında etkin maddeleri korumaları, enzimatik parçalanmanın önüne geçerek oral biyoyararlanımı artırmalar, kan beyin bariyerinin aşılması, kovalent bağ yardımıyla ligantlara bağlanması ve hücre tarafından alınarak ilaç taşınmasının sağlanması gibi işlevleri yerine getirmektedir²².

Günümüzde ilaç taşıyıcı sistemler olarak nanotaşıyıcılar; kanser tespitinde, hücre izleme ve tümörlerin yok edilmesinde işlev görmektedir. İlaç taşıyıcı nanosistemlerde ortak hedef tek işlevli tasarımdır. Tek işlevli tasarımın temel nedeni ise yüzey alan sınırlamasından kaynaklanmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemlerde birçok spesifik işlev nanoparçacıklar tarafından gerçekleştirilmektedir. Dolayısıyla nanosistemlerde sınırlı olan yüzeye bu nanoparçacıkların eklenmesi sırasında yüzey alanındaki kısıtlamalarla karşılaşmaktadır. Araştırmacılar bu kısıtlamaların üstesinden gelebilmek için fark nano ölçekli yapılar geliştirmektedir. Nanotaşıyıcı sistemlerde, ilaç degradasyonunu (parçalanma) ve kaybını azaltmak, ortaya çıkabilecek yan etkileri önlemek, ilaç biyoyumluluğunu artırmak, çeşitli bölgelere kontrollü bir şekilde ilacı taşımak için geliştirilmektedir. Bu nanotaşıyıcıların her biri kendilerine özgü avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle kullanılacak olan ilaca göre uygun nanotaşıyıcıyı sistemler seçmek oldukça önemlidir²³. Nanotaşıyıcılar, floresan biyobelirteçleri (biyomarkırları) ve hastalıklı bölgeyi tespit eden nano parçacıkları vücut içindeki hedef bölgeye teslim edebilmektedir. Floresan biyobelirteçleri hastalıklı hücrelere eklemek, etkin ilaçları hastalıklı bölgeye nakletmek ve akıllı teknolojiyi kullanarak belirlenen dozdaki ilacı sadece gerektiği yerde salmak

nanotaşıyıcıların yetenekleri arasındadır. Tüm bu nanotaşıyıcı sistemler çeşitli yüzey modifikasyonları sayesinde hedefe uygun hale getirilmektedir. İhtiyaç duyulan modifikasyonlar sonucu elde edilen nanotaşıyıcılar sirküler sistemde yarı ömürleri, stabilite ve biyoyumlulukları artırılabilir. Patolojik bölgeye pasif veya aktif bir şekilde hedeflendiğinde, patolojik mikroçevreye spesifik koşullarda (pH, sıcaklık gibi) stimüle olabilir²⁴. Bu özelliklerinden dolayı nanotaşıyıcılar birçok medikal uygulama alanında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle kanser tedavi ve teşhisinde hedef bölgeye spesifik ve biyoyumlu nanotaşıma sistemleri oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çünkü kanser tedavisinde ilaçlardan istenilen etkinin görülebilmesi için ilaç oldukça yüksek dozda verilmek zorundadır. Uygulanan bu yüksek dozdan dolayı toksik etki ortaya çıkmaktadır. Bu toksik etki ilaç taşıma sistemleri ile birlikte verilen ilaçlarda ortadan kalkmaktadır. Nanotaşıyıcı sistemler, hedefe spesifik tedavi ve görüntüleme açısından yüksek potansiyele sahip yapılardır. Fagositoz yapabilen hücreler sistemine alınmaları ve buna bağlı olarak hastalıklı hücreler tarafından tutulmasındaki azalma nanotaşıyıcı sistem kullanımını kısıtlamaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda gerçekleştirilen yüzey modifikasyonlarının ilaç taşıyıcı sistemlerine bazı yetenekler kazandırdığı tespit edilmiştir²⁵. Bu yetenekler; kan dolaşımındaki stabilite artması ve kalış sürelerinin uzatılması, biyodağılım profillerinin değiştirilmesi, hedeflendirme yeteneklerinin kazandırılması ve/veya artırılması ve pH ve/veya ısı uyarıcılarına duyarlılık sağlanması şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

İlaç Taşınmasında Nanotaşıyıcıların Avantajları

Nanopartikülde ilaç taşıyıcı sistem kullanımının bazı avantajlar bulunmaktadır²⁶. Bunları şu şekilde tanımlamak mümkün olmaktadır.

- Bir nanotaşıyıcı, aynı anda hem etkin maddeyi hem görüntüleyici maddeyi taşıyabilir.
- Bir nanotaşıyıcıya birden fazla etkin madde ve hedeflendirici moleküle bağlanabilir.
- Teronostik yapılar sayesinde ilacın salımı ve dağılımı takip edilerek tedavinin etkinliği izlenebilir.
- İlacın biyoyararlanımının artırılması sonucu etkin bir ilaç tedavisi sağlanmaktadır.
- Nano boyutta olmaları nedeniyle hedeflendirme kolay gerçekleşir.
- Nanopartiküller boyutlarda olduğundan damarlara kolayca geçer ve dolaşıma karışır.
- Nanopartikül formülasyonlarının hazırlanması sonucu çözünürlükleri artar. Partikülün absorpsiyonu ve buna bağlı olarak biyoyararlanımda artar.
- Nanopartiküller hasta bölgeye veya belirlenen hücre, doku ya da organa hedeflenebilir.
- Nanotaşıyıcılara ilaç, görüntüleme maddesi, hedeflendirici molekül, magnetik maddeler, sıcaklığa ve pH'a duyarlı maddeler bağlanabilir.
- Polietilen glikol veya polioksietilen molekülü bağlanması sayesinde dolaşımda uzun süre kalabilir.
- Yüzey modifikasyonlarının yapılmasına uygun olmaktadır.
- Yan etkileri azaltıldığında daha güvenilir bir tedavi imkânı sağlamaktadır.

İlaç Taşınmasında Nanotaşıyıcıların Dezavantajları

İlaç taşıma sistemlerinin birçok dezavantajları bulunmaktadır. Hızlı topaklanma eğilimi, bazı zamanlarda hedef bölgeye gitmeden ilaç salımı yapması, suda çözünebilir moleküllerin yüklenmesinde karşılaşılan zorluklar ve bazı ilaç taşıma sistemlerinin üretimindeki zorluklar yer almaktadır²⁷. Literatürde ilaç yükleme işleminde kullanılan karbon nanotüpler ile ilgili heyecan verici gelişmeler yaşanmaktadır. Ancak yapılan araştırmalarda az sayıda sitotoksik etkilerinin bulunduğu görülmüştür. İn vitro çalışmalarda karbon nanotüplere maruz kalan hücrelerin farklı derecelerde toksisite özelliği gösterdiği tespit edilmiştir. Bu toksisitenin sadece konsantrasyona bağlı olmadığı, karbon nanotüplerin fiziksel şekli, aglomerasyon durumu

ya da fonksiyonizasyon derecesinde etkili olduğu tespit edilmiştir²⁸. Karbon nanotüpler fare ve sıçanlara uygulandığında, akciğer, karaciğer ya da dalak gibi majör organlarda biriktiği görülmüştür. Bu birikime bağlı olarak birçok olumsuzlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca karbon nanotüp toksisitesinin uygulanma yoluyla ilgili olabileceği olumsuzluklar rapor edilmiştir. Karbon nanotüplerin, akciğer plevra dokusu ve mezotelyoma üzerine etkisi bulunmaktadır. Bu etkiler hakkında in vivo ve in vitro çalışmalar yok denecek kadar azdır²⁹.

Sonuç

Biyolojik sistemlere nanoteknoloji uygulandığında, rejeneratif (yenileyici) ve translasyonel medikal alanda yeni gelişmeler ortaya çıkmaktadır. Günümüzde kullanılan nanotaşıyıcı sistemler, peptidler ve monoklonal antikorlar ile doku hücrelerine spesifik hedeflenen, etkin ilaç dağılımı açısından önemli bir araştırma konusudur. Nanotaşıyıcı sistemler, ilaç etkinliğini artırılmak ve normal dokularda toksisiteyi azaltmak için kullanılan alternatif bir yöntemdir. Nanotüp çalışmaları ağırlıklı olarak, nanotaşıyıcıların biyolojik bariyerleri aşarak, teşhis ve tedavi amaçlı kullanılmasını kapsamaktadır. İlaç taşıma sistemler, düşük biyouyumluk ve çözünürlük, toksisite ve hızlı parçalanma gibi özelliklere sahiptir. Nanotaşıyıcı sistemler, azaltılmış yan etkiler ve değiştirilmiş özellikler sayesinde, az çözünen etkin maddelerin vücuda verilmesine imkân sağlamaktadır. Vücutta ulaşılması zor olan veya spesifik bölgelere ilaç taşınmasını sağlamak amacıyla nanotaşıyıcılar çeşitli etkilerle, ajanlarla ya da yapılarla etkileşim içerisinde bulunur. Değiştirilebilecek özellikler sayesinde ilaçların hedeflendirilmesi kolayca bir şekilde gerçekleşir. Nanotaşıyıcı sistemler dışarıdan veya içeriden uyarı ile vücut içinde hedeflendirilmektedir. Vücut içinde istenen bölgedeki değişiklikler nanotaşıyıcılara konjuge edilmektedir. Böylece hastalıklı bölgelerdeki pH, sıcaklık ve enzimsel değişiklikler aracılığı ile pasif olarak ya da dışarıdan manyetik yöntemlerle, sıcaklıkla, ultrasonla aktif olarak hedeflendirilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Tartis M. Nanotechnology in nuclear medicine. The University of New Mexico Health Sciences Center College of Pharmacy is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. Program No. 039-000-09-147-H04-P 3.0. Initial release date: 4/8/2009.
2. Tomalia DA, Baker H, Dewald JR, Hall M, Kallos G, Martin S, Roek J, Ryder J, Smith P. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal*. 1985;17:117-16.
3. Kocaefe Ç. Nanotüp: Yaşam Bilimlerinde Nanoteknoloji Uygulamaları, H.Ü. Tıp Dergisi. 2007;38:33-6.
4. Boas U, Christensen JB, Heegaard PMH. Dendrimers: design, synthesis and chemical properties. *Dendrimers in medicine and biotechnology: new molecular tools*. 1st ed. Dorset; Henry Ling Ltd. 2006;1-27.
5. D'Emanuele A, Attwood D. Dendrimer–drug interactions. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005;57:2147-16.
6. Zarbin M.A, Montemagno C, Leary J.F, Ritch R. Nanotechnology in Ophthalmology, *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2010;45:457-10.
7. Önyüksel H, Çomoğlu T. Nanotaşıyıcılarda Hedeflendirme. Zırh-Gürsoy A. Nanofarmasötikler ve Uygulamaları. *Kontrollü Sağlık Sistemleri Derneği, İstanbul*. 2014;211-16.
8. Singh R, Lillard J.J.W. Nanoparticle Based Drug Delivers. *Experimental and Molecular Pathology*. 2009;215-9.
9. Patri AK, Kukowska-Latallo JF, Baker JR. Targeted drug delivery with dendrimers: Comparison of the release kinetics of covalently conjugated drug and non-covalent drug inclusion complex. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57:2203-12.
10. Cho K, Wang X, Nie S, Chen Z, Shin D.M. Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer, *Cancer Nanotherapeutics for Drug Delivery*. 2008;14:1.
11. Martinez-Carmona M, Colilla M, Vallet-Regi M. Smart Mesoporous Nanomaterials For Antitumor Therapy, *Manomaterials*. 2015;5:1906-32.
12. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;52-28.
13. Esfand R, Tomalia DA, Beezer AE, Mitchell JC, Hardy M, Orford C. Dendripore and dendrilock concepts new controlled delivery strategies. *Polymer Preprints*. 2000;41:1324-2.
14. Madani SY, Naderi N, Dissanayake O, Tan A, Seifalian AM. A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:2963-9.
15. Tyrrell ZL, Shen Y, Radosz M. Fabrication of micellar nanoparticles for drug delivery through the self-assembly of block copolymers. *Prog Polym Sci* 2010;35:1128-43.
16. Groneberg DA, Giersig M, Welte T, Pison U. Nanoparticle-based diagnosis and therapy. *Curr Drug Targets*. 2006;7:643-8.
17. Cheng Y, Xu Z, Ma M, Xu T. Dendrimers as drug carriers: applications in different routes of drug administration. *J Pharm Sci* 2008;97:123-43.
18. Edwards KA, Baumner AJ. Liposomes in analyses. *Talanta* 2006;68:1421-31.

19. Mukherjee S, Ray S, Thakur R. Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;71:349.
20. Le Goff A, Holzinger M, Cosnier S. Enzymatic biosensors based on SWCNT-conducting polymer electrodes. *Analyst*. 2011;136:1279-87.
21. Beg S, Rizwan M, Sheikh AM, Hasnain MS, Anwer K, Kohli K. Advancement in carbon nanotubes: basics, biomedical applications and toxicity. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63:141-63.
22. Çelebi N. Nanojeller. Zırh-Gürsoy A. Nanofarmasötikler ve Uygulamaları, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul. 2014;89-12.
23. Estanqueiro M, Amaral MH, Conceição J, Sousa Lobo JM. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015;126:631-48.
24. Vladimir P. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:1532-55.
25. Şengel-Türk C.T, Haşçıçek C. Polimerik Nanopartiküler İleç Taşıyıcı Sistemlerde Yüzey Modifikasyonu. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2009;137-18.
26. Zırh-Gürsoy A. Nanofarmasötikler ve Uygulamaları, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul. 2014;1-7.
27. Kushwaha SKS, Ghoshal S, Rai AK, Singh S. Carbon nanotubes as a novel drug delivery system for anticancer therapy: a review. *Braz J Pharm Sci* 2013;49:629-43.
28. Ji SR, Liu C, Zhang B, Yang F, Xu J, Long J et al. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1806:29-7.
29. Suzuki M, Piao CQ, Zhao YL, Hei TK. Karyotype analysis of tumorigenic human bronchial epithelial cells transformed by chrysotile asbestos using chemically induced premature chromosome condensation technique. *Int J Mol Med*. 2001;8:43-7.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Zülfü Tüylek
İnönü Üniversitesi
Elektronik ve Otomasyon Bölümü
Biyomedikal Cihaz Teknolojisi
Malatya, Turkey
e-mail: zulfu.tuylek@inonu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 22.05.2018**Kabul tarihi/ Accepted:** 09.06.2018